FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

547

ANNEE 1947

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques DREYER

Né le 12 octobre 1921, à Epinal (Vosges)

Présentée et soutenue publiquement le 2 juillet 1947

Réflexions sur une observation de métastases osseuses multiples et radiosensibles de cancer du sein

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1947

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1947

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques DREYER

Né le 12 octobre 1921, à Epinal (Vosges)

Présentée et soutenue publiquement le 2 juillet 1947

Réflexions sur une observation de métastases osseuses multiples et radiosensibles de cancer du sein

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1947

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (*chaire à titre personnel*)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpétrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Broussais	DE GENNES (L.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

	MM.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique	Pasteur Vallery-Radot (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	Petit-Dutaillis (D.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	Lacomme (M.)
Cliniques obstétricales — Port-Royal	N...
Cliniques obstétricales — Tarnier	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)	Michaux (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Sénèque (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique urologique (Cochin)	Fey (B.)
Electrophysiologie médicale (*chaire à titre personnel*)	Djourno (A.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	Verne (J.)
Hygiène des collectivités (*chaire à titre personnel*)	Deparis (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (P.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Parasitologie	Galliard (H.)
Pathologie chirurgicale	Couvelaire (R.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Lenègre (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (*chaire à titre personnel*)	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	Garcin (R.)
Pharmacologie et matière médicale	Cheymol (J.)
Physiologie	Binet (L.)
Physiologie (*chaire à titre personnel*)	Bargeton (D.)
Physique médicale	Dognon (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale	Patel (J.)
Thérapeutique	Brouet (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	Cabrol (C.)
	Couinaud (C.)
	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Gauthier-Villars (Mlle P.) *pr. s. ch.*
	Busser (F.)
	Gouygou (Ch.)
	Orcel (L.)
	Paillas (J.)

	MM.
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie	Névot (A.) *pr. s. ch.*
	Barbier (P.)
	Christol (D.)
	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.) *pr. s. ch.*
	Polonovski (J.) *m. conf.*
	Schapira (G.) *m. conf.*

	MM.
Biologie médicale	Bourlière (F.) *m. conf.*
Carcinologie	Denoix (P.) Mathe (G.)
Dermato-Syphiligraphie	Duperrat (B.)
Electro-Radiologie	Ledoux-Lebard (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.) Dausset (J.)
Histologie	Coujard (R.) *pr. s. ch.* Marois (M.) Racadot (J.)
Hydrologie	Cornet (A.)
Hygiène	Boyer (J.) *pr. s. ch.* Corre-Hurst (Mme L.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.) Dupont (V.)
Médecine légale	Derobert (L.) *pr. s. ch* Hadengue (A.) Fournier (E.) Gueniot (M.)
Médecine du travail	Albahary (C.)
Neuro-chirurgie	David (M.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Obstétrique	Granjon (A.) Hervet (E.) Le Lorier (G.) Morin (P.) Musset (R.) Robey (M.) Thoyer-Rozat (J.)
Ophtalmologie	Brégeat (P.) Saraux (H.)
Orthopédie	Judet (R.) Ramadier (J.)
Oto-rhino-laryngologie	Debain (J.)
Parasitologie	Brumpt (L.C.) *pr. s. ch* Chabaud (A.)
Pathologie chirurgicale	Barcat (J.) Binet (J.-P.) Cauchoix (J.) Chatelin (C.-L.) Dubost (Ch.) Dubost (Cl.) Faurel (J.) Flabeau (F.) Germain (A.) Laurence (G.) *agr. per* Lortat-Jacob (J.-L.) Loygue (J.) Mercadier Perrotin (J.) Robert (H.) Thomeret (G.)

	MM.
Pathologie exotique	Schneider (J.)
Pathologie expérimentale	Crosnier (J.) Hartmann (L.) Lœper (J.) Maurice (J.) Plas (F.) Richet (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.) Bour (H.) Bouvier (J.) Bouvrain (Y.) Bricaire (H.) Brissaud (H.) Brocard (H.) Buge (A.) Castaigne (P.) *m. conf.* Catinat (J.) Contamin (F.) Coury (C.) Frezal (J.) Housset (E.) Laroche (Cl.) Lesobre (R.) Macrez (C.) Nick (J.) Pequignot (H.) *m. conf.* Royer (P.) Wolfromm (R.)
Pédiatrie-Puériculture	Joseph (R.) Mande (R.) Mozziconacci (P.) Polonovski (C.) Rossier (A)
Pharmacologie	Levy (Mlle J.) *pr. s. ch* Boissier (J.) Lechat (P.)
Physiologie	Parrot (J.) *pr. s. ch.* Dejours (P.)
Physique médicale	Gougerot (L.) *m. conf.*
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
Psychiatrie	Pichot (P.)
Psychiatrie infantile	Duché (D.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)
Stomatologie	Cernéa (P.) Chaput (Mme A.) *m. conf. agr.* Grellet (M.)
Thérapeutique	Chassagne (P.) Lamotte (M.)
Urologie	Quenu (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)
	AMELINE (A.)
	HUGUIER (J.)
	LÉGER (L.)
	OLIVIER (C.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (F.)
	ROUX (M.)
	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J.) *pr. s. ch.*
	BOUDIN (G.)
	CONTE (M.)
	DOMART (A.)
	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	TURIAF (J.)

	MM.
Clinique neuro-rhumatologique	DE SÈZE (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) *prof. sans chaire*
Biochimie médicale	ETTORI (J.) *prof. à titre personnel*
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) *prof. sans chaire*

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549216_0014

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE PROFESSEUR A. MELCHIOR

Dont la vie de probité et de labeur fut et restera pour moi un précieux exemple.

A MA GRAND-MÈRE

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Qui n'ont jamais cessé de me prodiguer leur dévouement et leur tendre sollicitude.

A MES SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

Je dédie ce travail.
Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de la Chaire de Clinique Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

Au Docteur P. TRUCHOT

Chef du Service Central d'Electroradiologie
de l'Hôpital Cochin

Au Docteur NOIX

Assistant d'Electroradiologie des Hôpitaux

Qui nous ont inspiré le sujet de cette thèse et dont les conseils nous furent si utiles.

En témoignage de notre vive reconnaissance.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE L'EXTERNAT
DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE L'INTERNAT
DES HOPITAUX DE BESANÇON

Qu'ils veuillent trouver en ce modeste travail le témoignage de notre très grande reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

INTRODUCTION

L'observation que nous présentons n'est pas exceptionnelle ; la fréquence des métastases osseuses du cancer du sein et leur radiosensibilité sont aujourd'hui notions bien connues ; néanmoins, nous avons pensé qu'elle présentait quelques points intéressants. Dans une première partie, nous l'exposerons donc, et dans une deuxième partie nous chercherons par comparaison avec d'autres observations prises parmi les plus typiques d'une soixantaine relevées dans la littérature et à la lumière des travaux déjà parus sur la question, à en dégager des notions générales sur la fréquence de ces métastases, leur mécanisme, leurs symptômes cliniques, radiologiques et biologiques, leur traitement et les résultats qu'on peut en escompter.

OBSERVATION

Madame X..., quarante-six ans, vient consulter au début de juillet 1943 pour une tumeur du sein droit. Cette tumeur, qu'elle avait vu naître deux ans auparavant et qu'elle avait attribuée à un traumatisme local, avait augmenté peu à peu ; des douleurs régionales, d'abord légères, puis de plus en plus intenses, étaient même apparues depuis deux mois, accompagnées d'un amaigrissement notable, d'anorexie et d'une baisse sensible de l'état général.

A l'examen, on se trouvait en présence d'une tumeur dure occupant presque tout le sein droit, fixée à la peau et au grand pectoral avec adénopathie axillaire importante.

Il était plus qu'urgent d'intervenir, et le 9 juillet 1943, on pratiqua une ablation large du sein et des pectoraux avec curage du creux axillaire où se trouvaient de très nombreux et gros ganglions.

L'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un adénocarcinome mammaire avec envahissement massif d'un des ganglions prélevés. Les suites opératoires et la cicatrisation furent normales ; on jugea indiqué d'instituer un traitement radiothérapique prophylactique post-opératoire.

Ce traitement débuta le 9 août 1943 : radiothérapie pénétrante : 40 cm de distance, 180 kV, 1/2 Cu, 2 Al, 150 r, trois fois par semaine.

Le 5 octobre 1943, devant un empâtement sous-claviculaire diffus, dur et indolore, on irradie avec les mêmes constantes alternativement les creux sus et sous-claviculaires.

Le traitement se termine avec le mois de novembre 1943, chaque champ ayant reçu au total 2.800 r ; il n'y a pas de pigmentation des régions irradiées et l'empâtement sous-claviculaire est en voie de diminution.

La malade devait être revue ultérieurement, mais elle négligea de revenir. L'année 1944 et le début de 1945 se passèrent sans qu'elle remarquât rien d'anormal : à part une légère fatigue, son état général s'était amélioré avec reprise du poids et de l'appétit, pas de douleur. Elle avait repris son activité antérieure.

Mais à partir de mai 1945, la malade se sentit très fatiguée, cette sensation de fatigue générale ne cédant pas à un repos relatif, et s'aggravant même progressivement.

Le 25 août 1945, la malade fait une chute très violente sur l'épaule gauche ; la douleur et l'ankylose qui s'ensuivent se calment peu à peu. Mais le 8 sep-

tembre 1945, la douleur réapparaît brusquement, extrêmement violente, prenant un caractère différent et sans que la malade puisse cette fois lui attribuer une cause.

Un médecin consulté le 13 octobre 1945, parle de déchirure musculaire. La thérapeutique révulsive et antialgique instituée alors ne produisant aucun effet, la malade se décide le 14 décembre 1945, donc trois mois après le début des douleurs, à s'adresser à une consultation de rhumatologie : les douleurs sont alors atroces, les mouvements très limités, et l'on constate une atrophie de 3 cm du bras gauche. Une radiographie de l'épaule de face montre alors un aspect de petites géodes tassées de la tête humérale gauche, prédominant en sa partie supéro-externe (*fig. 1*), et l'on pose le diagnostic de métastase du cancer opéré deux ans plus tôt.

FIGURE 1

On entreprend alors, le 2 janvier 1946, un traitement de cette région par radiothérapie localisée sur deux champs antérieur et postérieur.

Un examen hématologique, pratiqué le 4 janvier 1946, donne les résultats suivants :

— Globules rouges : 3.760.000 ; hémoglobine : 72 %.
— Globules blancs : 8.500, dont :
  — 70 % de polynucléaires neutrophles ;
  — 2 % de polynucléaires éosinophiles ;
  — 1 % de polynucléaires basophiles ;
  — 19 lymphocytes, dont 14 grands lymphocytes ;
  — 7 monocytes ;
  — 1 myélocyte neutrophile.

Mais le 8 janvier 1946, le traitement doit être interrompu, des douleurs dorso-lombaires étant apparues brusquement et la malade étant intransportable par le froid qui sévissait alors. Son épaule avait reçu en tout 750 r.

La malade vit enfin ses dernières règles à la fin de ce mois ; elles n'ont jamais reparu depuis.

Malgré cette interruption précoce du traitement, les douleurs scapulaires cessent complètement en mars 1946, les douleurs dorso-lombaires ont diminué ; l'état général remonte et l'on constate une reprise de poids de 3 kg.

Le 10 mai 1946, un examen radiologique montre : amélioration des lésions de la tête humérale gauche : les géodes sont nettement estompées ; légère décalcification diffuse de la colonne dorso-lombaire ; intégrité de la région scapulaire droite, du sternum, des côtes, des clavicules et des champs pulmonaires.

Un traitement recalcifiant (calcium intraveineux, vitamine D2 à haute dose) est institué.

Mais vers la mi-juin 1946, en l'espace de quelques jours, une cyphose avec raccourcissement s'installe, véritable tassement du tronc évalué à 11 cm, longueur dont la malade a dû diminuer ses vêtements et qu'on ne peut objectiver plus sérieusement, la malade ne connaissant pas sa taille antérieure.

L'examen radiologique montre alors : état stationnaire de la tête humérale gauche ; cyphose, décalcification très marquée avec flous et déformations des contours au niveau de la colonne dorso-lombaire, prédominant sur D12, L2, L3 qui sont écrasées, avec conservation intégrale des disques intervertébraux (*fig. 2*).

L'examen hématologique donne :

— Globules rouges : 3.960.000.
— Globules blancs : 4.000, dont :
  — 68 % de polynucléaires neutrophiles :
  — 8 % d'éosinophiles ;
  — 16 % de lymphocytes ;
  — 8 monocytes ;
  — pas de myélocytes.

On reprend alors le traitement radiothérapique :

— 2.500 r sur chacun des champs scapulaires antérieur et postérieur, déjà irradiés légèrement en janvier ;
— 3.000 r sur un champ lombo-sacré ;
— 3.000 r sur un nouveau champ dorso-lombaire sus-jacent au champ lombo-sacré.

Ce traitement se termine avec l'année 1946, mais dès novembre on note une amélioration fonctionnelle qui va aller en s'accusant : en décembre, la malade peut marcher assez facilement et les douleurs scapulaires sont notablement diminuées.

Un nouvel examen radiologique montre que la recalcification de la tête humérale est encore plus accusée ; au niveau de la colonne dorso-lombaire, si les tassements subsistent, il s'est produit une recalcification très nette avec contours précis et même quelques productions ostéophytiques ; par contre, l'aile iliaque droite présente une zone d'aspect cotonneux, pagétoïde, avec îlots de décalcification juxtaposés à des îlots de condensation.

FIGURE 2

L'amélioration fonctionnelle nette (cessation des douleurs, reprise du poids et de l'appétit) va persister durant quatre mois.

La malade est revue le 20 avril 1947 ; depuis quelques jours, se sont installées des douleurs à topographie radiculaire : régions de la nuque, sus-scapulaires et deltoïdiennes des deux côtés, face dorsale de la deuxième phalange du pouce gauche ; des douleurs dorsales et thoraciques en ceinture, un certain degré de fatigue et d'anorexie sont réapparus.

L'examen radiologique montre : le maintien de l'excellente recalcification de la colonne lombaire avec fixation des tassements. Sur la colonne cervicale, un aspect flou avec déformation des contours prédominant sur C5 et C6.

Pour la quatrième fois depuis le début des métastases, un traitement radiothérapique est institué, visant la colonne cervicale à feux croisés par trois champs : postérieur, oblique antérieur droit et oblique antérieur gauche ; 2.000 r sont prescrits pour chaque champ.

En mai 1947, divers examens complémentaires sont pratiqués.

Radiographies :

— Crâne : petites zones de décalcification assez nettement tranchées, siégeant au sommet de la voûte crânienne ;
— Bassin : état stationnaire de l'aile iliaque droite ;
— Fémurs : pas de lésion osseuse visible.

Examen hématologique :

— Globules rouges : 3.600.000/mm^3 ; 90 % d'hémoglobine.
— Globules blancs : 5.800, dont :
  — 61 % de polynucléaires neutrophiles ;
  — 6 % d'éosinophiles ;
  — 23 % de lymphocytes ;
  — 10 % de monocytes ;
  — pas de myélocytes.

Calcémie : 88 mg par litre.

D'autre part, un examen neurologique complet se montre entièrement négatif, ainsi que l'électro-diagnostic en faradique.

Actuellement, en cours de traitement, l'état général et les douleurs de la malade sont encore peu modifiés, mais tout permet d'espérer une nouvelle rémission dans le processus fatal dont elle est victime.

FREQUENCE DES METASTASES OSSEUSES DU CANCER DU SEIN

I. — FREQUENCE GLOBALE

Le cancer du sein n'est pas celui qui donne la plus forte proportion de métastases osseuses.

En dépouillant les diverses statistiques publiées jusqu'à présent, nous voyons en effet que, si le cancer de l'utérus ne donne que 2 à 3 % de métastases osseuses (LEUZINGER), les cancers du rein, de la prostate et de la thyroïde se montrent beaucoup plus « ostéophiles ».

GAUDON trouve 20 % de métastases osseuses dans les hypernéphromes, et STEVENS, 18 % dans les épithéliomas surrénaux.

D'après KAUFFMANN, le cancer de la prostate donne 70 % de métastases osseuses, mais ce chiffre semble élevé, et M. LOEPER récemment admettait la proportion de 30 %.

Enfin, pour HINTERSTOISSER, JEAGER, NOVE-JOSSERAND et TAVERNIER, VON STRAATEN et CARREL, 30 % des métastases du cancer thyroïdien se font dans l'os.

Les nombreuses statistiques publiées sur les métastases osseuses des cancers du sein donnent des résultats assez divergents.

GROSS trouvait à l'autopsie de 423 femmes ayant succombé à un cancer du sein, une proportion de 20 % de métastases osseuses ; PAGET sur 735 autopsies, TÖRÖK et WITTELSHÖFER sur un nombre voisin, n'en trouvaient que 10 % environ. Mais RISLEY en trouvait 25 %, ROY GILE plus de 33 %, SNOW 73 %, et GINSBURG 75 % ! SCHMORL donnait le chiffre de 34 % de métastases osseuses sur les cas de cancer du sein qu'il avait autopsiés. HANDLEY, à l'hôpital Middlesex, sur 329 autopsies, donne 38 %.

DUCUING, en 1939, sur 300 observations de cancer du sein, n'avait trouvé que 26 métastases osseuses, et WILLIAMS, sur 533 observations, 64. FORGUE, au Congrès de Chirurgie de 1921, sur 60 cas de

métastases de cancer du sein, avait trouvé 23 métastases osseuses. JOLY, dans sa statistique de l'ancien Beaujon, sur 155 récidives et métastases, donne le chiffre de 27 métastases osseuses, soit 18 %.

Ces résultats si différents nous montrent la difficulté, voire l'impossibilité logique qu'il y a à mettre en parallèle des statistiques portant les unes sur des autopsies, d'autres sur des observations de cancer du sein ou de récidives, et sans tenir compte du type de la tumeur primitive, du traitement qui lui fut appliqué et du stade auquel elle était arrivée au moment où il fut appliqué. Nous reviendrons plus loin sur ces divers facteurs.

Cependant, il nous semble intéressant, à titre indicatif, de citer Helge B. WULFF qui admet que les métastases osseuses s'observent dans un tiers des cancers du sein, et M. LOEPER et M. LESOURD qui donnent la proportion de 20 à 25 %.

Quoi qu'il en soit, si le cancer du sein donne peut-être moins systématiquement des métastases osseuses que les autres cancers dits ostéophiles, il est de loin le plus fréquent, de telle sorte que le plus grand nombre de cancers osseux secondaires que l'on a l'occasion de voir sont des métastases de cancer du sein.

Il est certain, d'autre part, que si les observations de métastases osseuses de cancer du sein se sont multipliées au cours des dernières décades, ceci tient au meilleur dépistage de la métastase, grâce aux progrès de la radiologie, à la création des Centres anti-cancéreux et à l'éducation du public et des médecins ; mais aussi à l'augmentation de la survie de ces malades à qui des techniques chirurgicales et d'irradiation perfectionnées donnent le temps de faire des métastases.

II. — FREQUENCE DES METASTASES EN FONCTION DES CARACTERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Depuis longtemps, le problème du pronostic du cancer du sein en fonction de sa forme anatomo-pathologique a retenu l'attention des chercheurs, et déjà TRIPIER avait constaté qu'à l'origine de 21 cas de métastases osseuses de cancer du sein, on pouvait retrouver 16 squirrhes. Depuis, tous les auteurs se sont accordés à reconnaître que le squirrhe atrophique ou pustuleux est la forme anatomique qui donne le plus souvent des métastases osseuses.

De 1895 à 1925, DELBET chercha à déterminer le pronostic des cancers du sein dans le cadre de leur classification histologique ; mais il dut arriver à la conclusion que l'on ne pouvait établir une classi-

fication convenable qui serait commune au point de vue morphologique et physiologique. Ayant néanmoins trouvé quelques caractères histologique à valeur pronostique, il proposa la classification physiologique suivante, différente de la classification morphologique habituelle et dans laquelle ne peuvent rentrer qu'une partie des cancers du sein ; par ordre de malignité croissante, l'on y trouve :

1° Les épithéliomas sécrétants, dont les cellules continuent à sécréter, cette sécrétion pouvant être muqueuse (cas le plus bénin) ou plus rarement albumineuse ou graisseuse.

2° Les épithéliomas sécrétants hémophiles.

3° Les épithéliomas hémophiles qui montrent une affinité marquée pour le système circulatoire et qui présentent une haute aptitude à donner des métastases.

Plus récemment, Leroux et Perrot, se trouvant devant l'impossibilité de déduire aucun élément d'ordre pronostique de la seule étude morphologique des cellules cancéreuses, orientèrent leurs recherches surtout vers l'étude :

1° De l'architecture des boyaux néoplasiques ; ils admirent comme formes aggravant le pronostic : les formes à cellules indépendantes, les épithéliomas canaliculaires tubulés, les squirrhes, les épithéliomas polyadénomateux ; comme formes relativement bénignes : les épithéliomas dendritiques et les épithéliomas colloïdes.

2° Du stroma où la densité et la régularité sont des éléments favorables.

3° Du mode d'envahissement du tissu adipeux et des ganglions : une réaction scléreuse ou fibroblastique est un facteur favorable, de même que l'atteinte élective des ganglions à l'exclusion des tissus périganglionnaires (Delarue).

Citons encore comme facteur de bénignité la mucicarminophilie de la trame conjonctive, et la gravité de l'activité mitotique, des monstruosités nucléaires et de la présence d'embolies lymphatiques et sanguines, gravité déjà signalée par Delbet.

Mais, si ces auteurs admettent que la stroma-réaction, témoin plus fidèle des perturbations causales que la prolifération cellulaire, est par là un meilleur élément de pronostic, on doit reconnaître que l'on se heurte bien souvent au démenti des faits ; et, d'autre part, il ne faut pas négliger les causes d'erreur inhérentes à l'appréciation personnelle de l'observateur.

III. — FREQUENCE DES METASTASES OSSEUSES EN FONCTION DU TRAITEMENT APPLIQUE A LA TUMEUR PRIMITIVE ET DU STADE AUQUEL IL FUT APPLIQUE

Mises à part quelques observations rarissimes de guérison spontanée de tumeurs dont la nature néoplasique aurait été prouvée (CHAMBERLAIN), l'on connaît le pronostic fatal de cette affection.

1) CHIRURGIE

On sait aussi l'amélioration du pronostic du cancer du sein par une intervention précoce et large comme le Halsted, mis à part le squirrhe atrophique des vieilles femmes qui a une évolution lente, ou les formes à cellules disséminées et la mastite carcinomateuse aiguë qui sont au-dessus des ressources de la chirurgie.

Mais, si le pronostic local est ainsi considérablement amélioré, la fréquence des métastases à échéance plus ou moins éloignée s'est accrue et cela en raison même des survies obtenues, et peut-être aussi en raison du curieux « balancement » de G. ROUSSY, prolifération compensatrice rentrant dans le cadre du phénomène de l'athrepsie d'Ehrlich et pouvant expliquer le volume souvent inverse d'une tumeur primitive et de ses métastases et l'apparition brutale de métastases après certaines ablations du cancer primitif.

2) RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE

Devant ce fait, on a pu penser que ces métastases étaient les effets de diffusions ou de greffes de cellules cancéreuses et que l'on pourrait lutter efficacement contre celles-ci au moyen d'une radiothérapie post-opératoire systématique.

La première statistique chirurgicale accrue de l'apport des rayons X date de 1901 ; mais diverses écoles allemandes mirent en jeu une technique d'irradiation ultra-pénétrante et à dose massive, la « carcinoma-dosis », dont les résultats s'avérèrent désastreux, les pourcentages des métastases ultérieures s'élevant à 50 % contre 20 à 30 % avec la chirurgie seule ; CARTER, sur 54 cancers du sein enlevés et ayant subi la radiothérapie post-opératoire, voyait apparaître 22 métastases osseuses, soit 40 %.

Devant ces résultats, BECLERE et l'Ecole Française préconisèrent des doses plus modérées et étalées, de 2.500 r à 3.500 r par champ. Les résultats s'améliorèrent. Mais il semble qu'ils ne soient pas meil-

leurs que ceux de l'intervention chirurgicale, et P. Ponthus, E. Naudin et A.-C. Bouvier, sur 228 cas observés au Centre Anti-Cancéreux de Lyon, donnent 24 % de métastases parmi les cancéreuses traitées par la chirurgie seule, et 28 % parmi celles qui furent traitées par la chirurgie suivie de radiothérapie.

Christie en Allemagne, Spackmann, Hynes et Pfahler en Amérique, jugent la radiothérapie post-opératoire inutile si l'exérèse a été complète, et inopérante si le cancer traumatisé lors de l'intervention a déjà essaimé et colonisé à distance.

En conclusion, on peut admettre que la radiothérapie post-opératoire doit être employée à dose moyenne et quand il existe un envahissement déjà étendu, sans d'ailleurs qu'on puisse espérer d'elle plus qu'une action retardante à l'apparition prévisible des métastases, et notre malade n'a pas échappé à cette évolution.

3) RADIOTHERAPIE PRE-OPERATOIRE

On s'est donc démandé s'il n'était pas nécessaire d'instituer une radiothérapie préopératoire afin de stériliser à l'avance les régions mammaire et axillaire et de prévenir ainsi toute diffusion possible de cellules cancéreuses.

Mais, là aussi, il faut aujourd'hui se dire que cette précaution ne paraît pas avoir beaucoup modifié le pourcentage des métastases ultérieures.

R. Huguenin, J. Roujeau et Jacqueline Roujeau, sur 118 cas ayant subi diverses thérapeutiques, admettent que la modalité thérapeutique utilisée n'a pas semblé avoir une influence nette sur la fréquence des métastases, qui semble être de 25 % dans tous les cas.

Enfin, la castration radiothérapique préventive et systématique, de même qu'une hystérectomie antérieure, n'empêchent pas l'apparition de métastases osseuses et semblent tout au plus en diminuer très légèrement la fréquence ou en retarder l'apparition.

Peut-on espérer d'ailleurs que nous éviterons un jour à coup sûr les envahissements osseux grâce à une thérapeutique précoce ?

> « Non, répond Ducuing, car il existe des cancers ostéophiles à généralisation très précoce, précédant peut-être l'apparition clinique du cancer. »

Et la réponse doit être encore plus catégorique si l'on admet l'hypothèse suivie récemment par J. Delarue, et selon laquelle le cancer se résume en un trouble fonctionnel omnitissulaire provoqué par une incitation spécifique inconnue, la métastase n'étant plus alors que le résultat du transport à distance de cette incitation cancérigène.

Quant à la question de l'influence sur la fréquence des métastases ultérieures du stade où était arrivée la tumeur primitive lors de son exérèse, il est logique de penser que, plus le stade est avancé, plus les risques de métastases sont grands. Telle est bien d'ailleurs la conclusion qui ressort de la statistique de LEROUX et PERROT.

— Au stade I de STEINTHAL (tumeur petite ou moyenne à évolution lente, sans adhérence ni adénopathie) : sur 19 cas, 10 métastases ou récidives.

— Au stade II (tumeur à croissance assez rapide, adhérente à la peau, avec adénopathie axillaire) : sur 20 cas, 15 métastases ou récidives.

MECANISME DES METASTASES OSSEUSES

I. — FACTEURS SEMBLANT DETERMINER LEUR APPARITION

Ces facteurs sont encore à peu près complètement ignorés.

Nous signalons cependant, sans pouvoir en tirer aucune conclusion certaine, l'influence néfaste de la grossesse et du post-partum dans l'évolution des cancers du sein et, inversement, les résultats de la castration ovarienne ou, moins nettement, de la testostérone. L'évolution du cancer mammaire, l'apparition des métastases semblent donc se trouver parfois influencées par certaines étapes de la vie génitale et peut-être même par le cycle ovarien (cas de TRÉMOLIÈRES et MALLET) ou sa détermination hypophysaire.

Nous nous contenterons de signaler que notre malade n'était pas encore ménopausée lors de l'apparition de sa métastase.

Le traumatisme a été signalé quelques fois sans qu'on puisse discriminer avec certitude s'il s'agit d'une simple coïncidence ou véritablement d'une cause. Dans le cas de traumatisme sur la tumeur primitive, il y aurait dissémination de cellules cancéreuses ; dans le cas de traumatisme sur la région où va se manifester la métastase, on invoque un « appel » ou simplement une réceptivité particulière de la région traumatisée. Ce rôle du traumatisme, nous ne pouvons le négliger dans notre observation : c'est en effet quatorze jours après un traumatisme violent et douloureux de l'épaule qu'apparurent les douleurs d'un autre caractère et qui traduisaient la première métastase que présente notre malade.

Nous reviendrons enfin sur le rôle possible, étudié plus haut, de l'intervention qui semble évident dans ces cas heureusement peu fréquents où une généralisation semble suivre de près l'ablation de la tumeur primitive. L'on pourrait y voir une explication dans ce phénomène de l'athrepsie d'Ehrlich, repris plus récemment par G. ROUSSY et DELARUE ; ou encore admettre qu'une intervention inopportune ou maladroite a détruit un obstacle naturel à la généralisation ou excité la prolifération par libération de « tréphones » (ROUSSY, OBERLING et GUÉRIN).

II. — LES LOCALISATIONS DES METASTASES OSSEUSES DU CANCER DU SEIN

L'électivité de la localisation des métastases osseuses du cancer du sein est une notion primordiale qui se dégage de l'étude de ces tumeurs.

Toroh et Wittelehofer, à l'Hôpital Général de Vienne, relevaient dans leurs autopsies : 33 métastases crâniennes, contre 31 costales (dont 26 par extension locale), 22 sternales (par extension locale), 9 rachidiennes, 9 coxales, 5 humérales, 3 fémorales et 3 claviculaires (par extension locale).

Paget trouvait dans ses autopsies 36 métastases crâniennes, 18 fémorales, 10 humérales et une tibiale.

Carter admet qu'un tiers de ces métastases osseuses sont vertébrales.

Patey trouvait, sur 13 cas, 12 métastases coxales.

Forgue, au Congrès de Chirurgie de 1921, signalait 8 métastases lombaires, contre 7 sternales, 3 crâniennes, 3 fémorales et 2 humérales.

William donnait les chiffres de 36 métastases crâniennes pour 12 rachidiennes, 8 fémorales et 8 humérales, en signalant la rareté de l'atteinte du sternum et de l'iléon.

Waring (cité par M.-P. Mathey-Cornat) donne les pourcentages suivants : vertèbres, 21 % ; côtes, 20 % ; sternum, 15 % ; fémur, 15 % ; crâne, 10 % ; humérus, 8 % ; bassin 5 % ; tibia, 2,5 % ; maxillaire, 1,5 % ; épaule, 1,2 % et clavicule, 1,1 %.

Ponthus, Naudin et Bouvier, dans la statistique du Centre Anti-Cancéreux de Lyon, trouvent 15 métastases vertébrales, 5 fémorales, 3 coxales, une crânienne, une claviculaire, une à l'omoplate, une tibiale, une d'une phalangette (voir *obs. IV*) et 9 généralisées.

Ducuing donne les chiffres de 10 métastases vertébrales, 6 pelvi-trochantériennes, 2 scapulo-humérales, 2 généralisées et 6 réparties entre d'autres os.

J. et Jacqueline Loeper, enfin, trouvent sur 14 cas : 4 métastases osseuses généralisées, 3 vertébrales, 2 portant sur le bassin et le fémur, une sur le bassin seul, une sur le bassin et les côtes, une sur le bassin et les vertèbres, une sur le bassin et le crâne, et une sur le bassin, le crâne et le fémur.

De cette documentation un peu massive, il semble qu'on puisse tirer la conclusion que les métastases osseuses du cancer du sein touchent de préférence les os plats et courts (vertèbres, crâne, à l'excep-

tion de la face, bassin) et ensuite les os longs et parmi ceux-ci presque uniquement les os des segments proximaux des membres.

En effet, si nous avons trouvé un certain nombre d'observations de métastases osseuses touchant les os de l'avant-bras ou de la jambe (et surtout le tibia ou les os de la face), l'atteinte des os de la main ou du pied semble tout à fait exceptionnelle et nous n'avons pu en relever que 7 observations que nous citerons rapidement :

- OBS. I (William Boyd)

Il s'agissait d'une femme de quarante ans opérée du sein un an auparavant, à qui l'on découvrit par un examen radiographique systématique justifié par des douleurs du bras droit, des métastases touchant tous les os, même les petits os des pieds et des mains, et qui, malgré cette extension métastatique et des fractures spontanées des deux avant-bras, bénéficia d'une amélioration spontanée.

- OBS. II (Le Fur)

Femme de trente-neuf ans à laquelle on enleva en novembre 1926 un cancer du sein mobile, sans adénopathie, datant de un an, sans ablation des pectoraux ; l'histologie montra qu'il s'agissait bien d'un épithélioma. A partir d'avril 1929, la malade présente une tuméfaction du gros orteil droit, non douloureuse, mais qui le devient peu à peu, et sur laquelle on porta des diagnostics variés suivis de traitements inefficaces.

En décembre 1929, devant les douleurs nocturnes devenues violentes et entraînant une impotence fonctionnelle marquée, on pratique des radiographies qui montrèrent :

— une décalcification complète du gros orteil, de l'extrémité postérieure du premier métatarsien, de l'extrémité antérieure du cinquième métatarsien et de la rangée antérieure du tarse ;

— une décalcification de l'extrémité supérieure du tibia et de la rotule ;

— pas d'autres lésions osseuses.

Une biopsie du premier métatarsien, pratiquée en janvier 1930, montre qu'il s'agissait bien d'un épithélioma glandulaire.

- OBS. III (Solcard, Rolland et Querangal des Essarts)

Femme de quarante-quatre ans ayant subi en mars 1928 un Halsted pour cancer du sein avec adénopathies.

D'août 1929 à mars 1930, généralisation métastatique osseuse rapide avec fractures successives des fémurs, des humérus et des tibias, métastase aussi du crâne et des vertèbres avec tassement, le tout sans douleurs marquées.

— Hématologie : quelques myélocytes.

— Calcémie : 272 mg.

Morte en mars 1930. Ne pouvant pratiquer l'autopsie, les auteurs radiographièrent tout le squelette : tous les os se montrèrent atteints par le processus néoplasique, notamment les os des avant-bras, des tibias, et même les os des pieds et des mains qui présentaient une décalcification légère.

• OBS. IV (Bouvier, *Centre anticancéreux de Lyon*)

— En 1939 : ablation du sein droit.

— En 1940 : ablation du sein gauche.

— En 1941 : métastases du maxillaire supérieur droit et de la phalangette de l'index gauche. Les douleurs disparurent avec 1.400 r.

Pour être complets, nous rappellerons les observations de Mach et Klage (métastases touchant les petits os des mains et des pieds), de Handley à l'Hôpital Middlesex (envahissement des os de la main), et celle, combien troublante et sur laquelle nous reviendrons, de Lyndham où tout le squelette du côté gauche, du crâne aux métatarsiens, était envahi, alors que le côté droit était intégralement indemne.

En dehors de ces notions sur l'électivité de l'atteinte de certains os, la plupart des auteurs s'accordent à dire que le centre de l'os est atteint en premier avec conservation pendant un long temps de la corticale, et que, dans les os longs, la diaphyse semble plus souvent atteinte que l'épiphyse.

Signalons enfin que M. Loeper et M. Lesourd admettent que la fréquence des formes métastatiques osseuses généralisées semble plus grande depuis 1939 ; elle se verrait dans 4 à 5 % au moins des cancers du sein, les auteurs attribuant ce fait à la dénutrition.

III. — MODES DE PROPAGATION

Si nous nous sommes arrêtés peut-être plus qu'il ne convient à ces notions sans originalité sur la distribution des métastases osseuses du cancer du sein, c'est que la question a alimenté des controverses abondantes sur la migration des cellules cancéreuses.

Deux théories s'affrontent sur la manière dont se fait cette migration :

— la théorie de l'embolie sanguine soutenue principalement par Delbet ;

— la théorie de la « perméation » lymphatique de Handley, progression « en file indienne » des cellules cancéreuses le long des aponévroses musculaires. Cette théorie a été reprise par la suite par Du-

cuing qui admet plutôt une propagation par les grandes voies lymphatiques profondes.

Les partisans de la propagation lymphatique opposent à leurs adversaires le fait que Schmidt a constaté que beaucoup de cellules cancéreuses sont détruites ou immobilisées dans le sang, que l'embolie par voie sanguine est « impartiale » suivant l'aphorisme de Paget, qu'avant d'être lancées dans la grande circulation les embolies sanguines doivent traverser les poumons et, dans ce cas, l'assez faible proportion de métastases pulmonaires est difficilement explicable, de même que la rareté de l'atteinte de la rate, organe très vascularisé et où la circulation stagne. D'autre part, ils voient un argument positif dans le fait que le danger de métastases osseuses croît avec la proximité de la tumeur primitive, certains ayant même cru à une plus grande proportion de métastases homolatérales par rapport à la tumeur primitive (Patey). Ducuing admet la voie sanguine pour les métastases peu nombreuses et dispersées (« squelette troué ») et les cancers autres que le squirrhe, mais réserve à la voie lymphatique les métastases isolées et les envahissements larges, progressifs, sans atteinte vicérale, les cellules cancéreuses pouvant d'ailleurs se propager sans inconvénient dans le sens opposé au cours de la lymphe.

Les partisans de la propagation sanguine, tout en admettant la réalité de la propagation lymphatique pour les métastases osseuses locales, répondent que si en effet beaucoup de cellules cancéreuses sont détruites ou immobilisées dans le sang, elles ne le sont pas toutes, que l'embolie sanguine est peut-être « impartiale » mais que les résultats peuvent ne pas l'être, les embolies microbiennes ayant aussi leurs lieux d'élection. D'autre part, l'argument du danger des métastases croissant avec la proximité de la tumeur primitive semble ne pas tenir devant le fait que le fémur est plus souvent atteint que la clavicule, et que, malgré l'opinion de Patey, on ne relève pas une atteinte métastatique plus accentuée ni même plus précoce du même côté du corps que la tumeur primitive. D'autre part, la propagation lymphatique ne pourrait être invoquée, ni pour le bassin, ni pour le crâne où les connexions seraient inexistantes (Decoulx). De plus, l'atteinte élective des os courts richement vascularisés, l'envahissement des os par leur centre où se produirait, selon Recklinghausen, un ralentissement circulatoire, la quasi-immunité des disques intervertébraux très peu irrigués déjà signalée en 1865 par Charcot et Tripier, semblent militer en faveur de la propagation par voie sanguine des cellules cancéreuses.

On a essayé d'expliquer enfin la préservation des extrémités distales par la plus longue circulation des cellules cancéreuses qui seraient ainsi plus facilement détruites, mais cette explication ne nous paraît pas entièrement satisfaisante.

On pourrait admettre que l'atteinte initiale, qui siègerait de la 3e à la 6e vertèbre dorsale pour CARREL et HORVEL (sur 200 cas) et pour DUCUING (sur 30 cas), se ferait par les lymphatiques intercostaux, les essaimages ultérieurs se faisant par la voie sanguine caractérisée par la généralisation et l'exubérance des lésions.

Mais ni le transport par voie sanguine artérielle ou veineuse, ni le transport par voie lymphatique, ne donnent une explication satisfaisante à l'atteinte élective du système osseux et dans celui-ci à l'immunité de la face ou des extrémités, et encore moins à certains cas, exceptionnels il est vrai, mais combien étranges, tel celui de LYNDHAM, déjà cité, où tout le squelette du côté gauche, des métatarsiens au crâne, était envahi par le processus métastatique, alors que le côté droit était totalement indemne.

Il semble donc exister avant tout une réceptivité locale dont nous devons avouer que nous ne connaissons pas les éléments.

IV. — LES LESIONS OBSERVEES SONT-ELLES TOUJOURS DES METASTASES ?

Dès les premières recherches histologiques faites sur des métastases osseuses de cancer du sein, de nombreux auteurs furent frappés par le petit nombre et, dans certains cas même, par l'absence de toute cellule néoplasique dans ces foyers pourtant étendus.

Devant ces faits, certains auteurs, parmi lesquels SICARD et COSTE, émirent l'hypothèse que certains cancers créent une dystrophie osseuse par troubles du métabolisme du calcium, dystrophie qui provoquerait des lésions semblables à des métastases.

Certaines observations, mentionnant une hyperplasie ou même un adénome parathyroïdien, purent conduire à attribuer à ces glandes le rôle d'intermédiaire entre le cancer primitif et la dystrophie osseuse responsable des lésions pseudo-métastatiques.

Nous citerons la première en date de ces observations qui semble aussi être la plus typique.

• OBS. V (KLEMPERER)

Femme de quarante-sept ans à qui l'on enleva les deux seins pour cancer.

Deux ans plus tard, devant un syndrome douloureux osseux marqué, on pratique des radiographies qui montrèrent des métastases multiples.

La mort par généralisation ayant suivi de peu, on pratiqua l'autopsie qui montra au niveau des métastases viscérales, des fragments d'os examinés (colonne, fémur

droit, crâne, sternum) et du lobe postérieur de l'hypophyse, des métastases typiques d'adénocarcinome mammaire ; au niveau des parathyroïdes, une hyperplasie marquée.

Devant cette observation et quelques autres (Dawson et Sruthres, Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars, Etienne Bernard, P. Ponthus et J.-F. Martin, Carnot, Welti, Huguenin et Placa, Bacaloglu, Raileanu et Vasilesco) montrant l'association hyperparathyroïdie - hypercalcémie - ostéose cancéreuse diffuse, l'on peut proposer trois explications :

— ou bien l'on se trouve en présence d'une ostéolyse cancéreuse à distance ;
— ou bien il s'agit d'un trouble d'hyperparathyroïdie dû au cancer ;
— ou bien encore, dans les cas où l'on n'a pu mettre en évidence des cellules cancéreuses, celles-ci, présentes au début, ont disparu du foyer métastatique dégénéré.

La plupart des auteurs admettent cette dernière explication car les lésions où l'on n'a pu trouver de cellules cancéreuses occupent le siège de prédilection des métastases osseuses et réagissent comme elles à la radiothérapie qui reste inefficace dans les ostéoses d'autre origine (Beclin). D'autre part, l'hyperplasie parathyroïdienne est loin d'être constante et semble plutôt postérieure aux lésions osseuses. Enfin, les lésions osseuses découlant de l'hyperplasie parathyroïdienne sont plus généralisées et présentent un aspect histologique différent.

On peut donc admettre que, quand elle existe, l'hyperplasie parathyroïdienne est une réaction de défense aux lésions d'ostéolyse provoquées par les cellules cancéreuses. réaction de défense qui aurait dépassé son but et qu'on pourrait schématiser ainsi :

ostéose cancéreuse diffuse → troubles du métabolisme calcique → hyperplasie parathyroïdienne

alors qu'on a dans l'ostéite fibro-hystique de Recklinghausen :

hyperplasie parathyroïdienne → troubles du métabolisme calcique → ostéose diffuse

D'ailleurs, sur la question même de l'absence de cellules néoplasiques dans les foyers métastatiques, Delbet avait répondu que l'histologie n'avait pas porté sur les zones où se trouvaient les cellules cancéreuses et qu'en faisant de nouvelles coupes on retrouvait le cancer ; et il citait l'observation d'un homme chez qui un petit cancer du sein gauche avait donné des noyaux métastatiques de l'olécrâne et de l'ilion droits ; pour la tumeur iliaque, tout un bloc avait été débité

sans que l'on y trouvât d'épithélioma ; mais, sur une seconde prise de la tumeur qui, heureusement, avait été conservée, on avait pu mettre en évidence des amas cancéreux.

Et DELBET concluait :

« Quand il y a chez un cancéreux des lésions osseuses manifestes, on n'a pas le droit de conclure qu'elles ne sont pas cancéreuses parce que l'on n'a pas trouvé de cellules cancéreuses dans quelques coupes. Pour être en droit de l'affirmer, il faudrait avoir débité la tumeur toute entière ».

Depuis lors, les travaux de MOCQUOT, HERRENSCHMITT et WORMS, de BACALOGLU, RAILEANU et VASILESCO, DEROQUES, PONS, et GARIPUY, MALLET et LEFEBVRE, ont montré en effet qu'à condition de les chercher avec opiniâtreté, on trouvait toujours des cellules cancéreuses dans les foyers métastatiques.

V. — ACTION DES CELLULES CANCEREUSES SUR LE TISSU OSSEUX

D'après TRIPIER, la cellule cancéreuse produit un double processus de décalcification et de recalcification ; mais le processus de destruction l'emporte de beaucoup : pour SUTHERLAND, sur 393 métastases osseuses de cancer du sein, 375 sont ostéolytiques, soit 93 %, alors que, sur 293 métastases osseuses de cancer de la prostate, 277 sont condensantes. J. et Jacqueline LOEPER signalent aussi, sur 14 métastases osseuses de cancer du sein, 13 formes ostéolytiques ; et M. LOEPER et M. LESOURD : 18 métastases ostéolytiques sur 20 (même chez l'homme).

L'os paraît atteint tout d'abord dans son centre.

Il semble, selon RECKLINGHAUSEN, COSTE, BRUNSCHWIG, NOVÉ-JOSSERAND et TAVERNIER, se dissoudre par action chimique autour des cellules cancéreuses qui l'érodent et semblent avoir la propriété de supprimer dans certains cas l'activité ostéoblastique normale. C'est pour DELBET l'application d'une loi de DURANTE :

« Un tissu, un organe souffrent d'une tumeur hétérogène plus que d'une tumeur née de leurs éléments propres. »

DELBET pense que les travées osseuses succombent à l'ischémie. NOVÉ-JOSSERAND et TAVERNIER croient plutôt à une sorte d'intoxication par la cellule cancéreuse.

Ainsi, et dans la grande majorité des cas, il ne se fait aucune condensation osseuse autour des géodes ainsi formées, aucune réac-

tion ostéoblastique dans le tissu fibreux situé à la périphérie, mais au contraire une décalcification.

Peut-être peut-on admettre avec BOYER que les différents types de lésions seraient dus à une différence de virulence des cellules cancéreuses, l'inhibition des ostéoblastes produisant l'ostéolyse, leur excitation étant à l'origine des rares formes condensantes.

SYMPTOMATOLOGIE ET DIAGNOSTIC

I. — DATE D'APPARITION

Certaines métastases osseuses apparaissent dans un délai très court après la constatation de la tumeur primitive et son traitement. Les cas ne sont pas rares où ce sont les signes cliniques et radiologiques de la métastase qui amènent la découverte de la tumeur primitive, souvent à peine perceptible.

Par contre, il arrive que s'écoule une très longue période de guérison apparente avant l'apparition des localisations osseuses du processus cancéreux : cas de FLATAU (dix ans), d'OPPENHEIM (onze ans). HARTMANN cite 3 cas ayant présenté un intervalle libre de dix ans, 1 de seize ans, 2 de dix-sept ans et 2 de vingt ans. Mais l'observation la plus curieuse que nous ayons relevée à ce point de vue est celle de A. POULAIN.

- OBS. VI

Femme ayant subi en 1912 un Halsted gauche pour cancer et présentant en 1935, donc *vingt ans après*, des douleurs dorsales irradiant dans les membres inférieurs et qu'une radiographie révéla être dues à un tassement de D7-D8 (avec disparition du disque intervertébral, chose assez exceptionnelle) : les radiographies révélèrent en outre des métastases des septième, huitième et neuvième côtes droites.

2.700 r en radiothérapie localisée n'ayant donné aucun résultat, on essaya une téléroentgenthérapie relative (méthode des grands champs) : 650 r furent donnés en vingt-six séances (étalées sur six semaines) sur deux champs antérieurs et postérieurs de 40 sur 40 cm à une distance de 1,50 m.

Malgré des réactions générales assez marquées, on fit encore deux séries de 300 r. L'état général de la malade fut considérablement amélioré (reprise de poids de 8 kg) avec diminution des douleurs et possibilité de marcher pendant deux ou 3 km.

En juillet 1937, les radiographies montrèrent une meilleure calcification, mais avec un tassement accentué, et la mort survint en novembre par généralisation viscérale.

Mais en dehors de ces cas extrêmes, la date moyenne d'apparition des métastases osseuses semble être de un à trois ans après la constatation et le traitement de la tumeur primitive : Helge B. WULFF, sur

116 cas, a constaté les métastases dans un quart des cas dès le premier examen de la malade ; en dehors de ces cas précoces ou négligés par la malade, l'auteur admet que les 4/5e des métastases osseuses se produisent au cours des deux premières années, les 9/10e au cours des quatre premières années qui suivent le début clinique de la maladie.

R. Huguenin, J. Roujeau et Jacqueline Roujeau, qui ont essayé de déterminer cette date moyenne d'apparition d'après les modalités radio-opératoires, admettent quatre ans après la constatation de la tumeur primitive pour le Halsted précédé ou suivi de radiothérapie et pour la radiothérapie seule, trois ans et demi pour l'exérèse locale suivie plus tard de Halsted avec ou sans radiothérapie, trois ans pour l'exérèse locale, deux ans pour les malades non traitées.

II. — LE SYNDROME CLINIQUE

1) LA DOULEUR

Le symptôme majeur et bien connu est la douleur. Nous ne nous attarderons pas sur ses caractères ; rappelons seulement qu'elle est souvent extrêmement violente (cas de Trémolière et Mallet), rendant intolérable le moindre mouvement et condamnant la malade à l'immobilité absolue et à la morphine ; qu'elle est dans certains cas minime ou absente, parfois tardive ; qu'enfin c'est une douleur osseuse le plus souvent et non pas nerveuse, d'où sa localisation imprécise et ses irradiations diffuses. Mais les douleurs peuvent affecter parfois un type radiculaire, par exemple syndrome radiculaire supérieur du plexus brachial dans une observation de Egger de Bâle, résumée par Monseaux (nuque, espace interscapulaire, épaules), c'est aussi le cas de notre malade qui, à la suite de ses localisations cervicales, présente un syndrome douloureux intéressant la nuque, les régions sus-scapulaires et deltoïdiennes, et irradiant à la face dorsale du pouce gauche.

Ducuing divise ces manifestations douloureuses suivant leur localisation en trois syndromes : ce sont par ordre décroissant de fréquence : le syndrome vertébral, le syndrome pelvi-trochantérien et le syndrome scapulo-huméral. Huguenin, J. Roujeau et Jacqueline Roujeau, eux, considèrent un syndrome, par ordre décroissant : dorso-lombaire, pelvi-trochantérien, dorsal pur et enfin cervical.

Tripier, dans sa thèse, admettait que les nerfs
« étaient tiraillés par la dislocation rachidienne, l'effondrement vertébral, l'écrasement des trous de conjugaison ».

Ducuing envisage en outre l'hypothèse d'une diffusion de toxines neurotropes.

2) LA PARAPLEGIE

Plus rarement, l'on observe la classique paraplégie douloureuse de CHARCOT. En fait, l'examen neurologique est très souvent négatif en signes caractéristiques ou constants, au stade de diagnostic intéressant et utile. La paraplégie de CHARCOT ne survient, et très inconstamment d'ailleurs, puisque HUGUENIN, J. ROUJEAU et Jacqueline ROUJEAU ne la signalent que dans 4 cas sur 118, que lorsque l'atteinte osseuse très étendue ou des lésions importantes de pachyméningite ont entraîné une compression médullaire. Dans notre observation, malgré des tassements vertébraux accusés et un syndrome radiculaire douloureux du plexus brachial, les examens neurologiques et électriques se sont montrés entièrement négatifs.

3) LES FRACTURES

Classiques aussi sont les fractures dites spontanées, souvent indolores ; elles sont parfois le premier signe de l'extension métastatique osseuse du processus cancéreux (3 fois sur 118 pour HUGUENIN, J. ROUJEAU et Jacqueline ROUJEAU). Plus souvent, elles ne sont qu'un accident évolutif au cours de l'envahissement progressif du squelette, bien que les mêmes auteurs ne les aient notées dans ce cas que 4 fois sur 118.

Une modalité particulière de la destruction osseuse réside enfin dans les tassements du tronc par télescopage des vertèbres ou cyphose. Ce tassement atteint 10 cm dans notre cas, 23 cm dans un cas de BÉTOULIÈRES.

A noter enfin qu'on a signalé des poussées fébriles coïncidant avec les poussées évolutives de l'envahissement métastatique (cas de GARNIER et CATHALA notamment).

III. — LE SYNDROME RADIOLOGIQUE

C'est à la radiologie et à son emploi de plus en plus systématique que nous devons les notions de fréquence et d'étendue des métastases osseuses du cancer du sein. Chez toute opérée du sein se plaignant depuis un certain temps de douleurs vertébrales diffuses, de sciatique, d'algies diverses, le diagnostic de métastase osseuse est à suspecter et un cliché radiographique viendra le confirmer. Un examen radiologique systématique du squelette montrera souvent que l'extension du processus métastatique est plus avancée que la clinique ne le laisse supposer.

Rarement, les renseignements radiologiques seront tardifs ; citons à ce propos l'observation de Chavanyl et Thiébaut.

• OBS. VII

Femme qui, avec des douleurs et des signes neurologiques accusés, présentait des radiographies absolument normales.

Ce n'est que quarante jours après que l'on pouvait constater une ostéoporose accentuée avec affaissement de L3.

L'observation de Mocquot, Herrenschmitt et Worms est encore plus curieuse.

• OBS. VIII

Femme de trente-sept ans qui subit en 1930 un Halsted gauche pour cancer. Des douleurs diffuses apparues dès ce moment entraînèrent la prise de clichés radiographiques qui se montrèrent entièrement normaux.

En 1932, les douleurs étaient devenues très violentes et l'on constatait une douleur du sein droit, accompagnée d'adénopathie.

Ce n'est qu'en 1933, donc trois ans après l'apparition des douleurs, que les radiographies purent mettre en évidence des métastases ostéolytiques généralisées ; et la mort survenait trois mois après.

Mais ces observations rares ne doivent pas faire oublier que les renseignements radiologiques sont le plus souvent précoces.

L'on distingue généralement trois grands types d'images radiologiques :

— Les plus fréquentes sont des images de décalcification plus ou moins massives avec ou sans destruction de l'architecture osseuse, et présentant souvent un aspect polygéodique. Au niveau du rachis, les apophyses et les disques inter-vertébraux sont en général respectés (signe de Coste et Sicard), ce qui donne un élément de diagnostic important avec le mal de Pott ; c'est en effet très rarement que l'on voit une fusion de deux ou plusieurs vertèbres en un bloc unique (cas de Lefur, Poulain *obs. VI*).

— Beaucoup plus rares dans le cancer du sein sont les images de condensation, donnant entre autre l'aspect de « vertèbres noires » (cas de F. Coste, J. Sicard, I. Belot et Gastaud).

— On rencontre enfin des formes mixtes avec zones de condensation voisinant avec des zones de décalcification, donnant un aspect ouaté, pagétoïde.

Notre malade présente à la fois plusieurs de ces aspects : ostéolyse de nombreux corps vertébraux avec affaissement de D12, L2 et L3 respectant intégralement les disques inter-vertébraux (*fig. 2*) : zones de décalcification bien circonscrites au niveau de la voûte crânienne ; aspect de nombreuses géodes tassées de la tête humérale gauche (*fig. 1*) ; enfin aspect ouaté, pagétoïde de l'aile iliaque droite.

Le diagnostic radiologique est en général facile, quoiqu'en certains cas des images de vertèbres noires, des vertèbres écrasées, des os atteints de lésions kystiques, des ostéoporoses recklinghausiennes, des bassins pagétoïdes ou de grosses calcifications puissent le faire errer un certain temps (Duclin); et il n'est pas douteux, disent Sabrazes, Jeanneney et Mathey-Cornat.

> « qu'un certain nombre de cas de maladies de Recklinghausen dont on décrit l'évolution progressive et fatale, se rapportent à des métastases cancéreuses méconnues ».

L. Mallet, L. Lefebvre et J. Decoin ont proposé une classification radiologique en :

— formes paucifocales à décalcification localisée ou à condensation localisée ou à condensation à forme tumorale, peu sensibles aux rayons X ;

— formes multifocales ostéolytiques, ostéoplastiques ou mixtes ;

— formes généralisées à prédominance ostéolytique ;

ces deux dernières catégories étant plus sensibles aux rayons X.

IV. — REACTION MEDULLAIRE ET HEMATOLOGIE

L'ostéolyse, à un degré suffisamment avancé, va s'accompagner d'une destruction et d'une réaction médullaire avec passage dans le sang d'éléments figurés anormaux : hématies nucléées et myélocytes. Dans les processus métastatiques diffus, cette myélémie s'observe fréquemment : 6 fois sur 15 pour M. Loeper et M. Lesourd.

Mallet et Lefebvre, en 1937, ont même été jusqu'à admettre dans 8 cas sur 20 une véritable myélose, sorte de cancer de la moelle osseuse, mais ceci est sans doute excessif (M. Loeper et M. Lesourd). On a compté jusqu'à 50 érythroblastes, 24 (Domarus) et même 29 myélocytes (Loeper) pour 100 éléments blancs.

L'anémie est à peu près constante, le taux d'hémoglobine diminué.

Le premier en 1896, Epstein avait noté l'anémie plastique hyperchrome et myélocytaire.

On reconnaît actuellement trois types principaux de formule sanguine :

— la formule classique de Mach et Klage comportant l'anémie et la myélémie, mais qui est inconstante ;

— exceptionnellement une myélémie sans anémie ;

— enfin, le plus souvent, on trouve une anémie banale sans myélémie, ou avec quelques rares myélocytes (cas de notre malade).

Enfin, Ducuing cite un cas d'anémie pernicieuse aplastique isochrome.

V. — TROUBLES DU METABOLISME DU CALCIUM

La calcémie est souvent moyennement augmentée : de 100 à 135 mg/l dans 9 cas sur 13 pour M. Loeper et M. Lesourd.

Elle est fortement augmentée quand la destruction osseuse est importante, traduisant une véritable fuite du calcium osseux, fuite qui dépasse les possibilités du mécanisme régulateur : 192 mg dans le cas d'Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars ; 272 mg dans l'observation de Solcard, Rolland et Querangal des Essarts (*obs. III*) qui s'accompagnait de lésions du squelette tout entier.

Nous ne connaissons pas d'observation d'hypocalcémie, en dehors du traitement radiothérapique.

On constate peu de changement dans le taux des phosphatases, sinon une légère augmentation qui peut d'ailleurs être réalisée à un moindre degré par la tumeur primitive seule : en effet, pour J. Loeper, on trouverait 5 à 6,5 unités Bodanski dans le cancer du sein, ce taux variant de 5 à 12 en cas de métastases osseuses, traduisant ainsi l'activité des ostéoblastes. Dans le cancer de la prostate ou la maladie de Paget, dont l'action ostéoblastique est condensante et beaucoup plus marquée, l'élévation du taux des phosphatases est beaucoup plus forte, allant jusqu'à 60 unités Bodanski.

TRAITEMENT DES METASTASES OSSEUSES DU CANCER DU SEIN

Devant ce cancer secondaire et souvent très étendu, on pourrait croire aisément à l'impuissance du médecin. Il n'en est rien, et si malheureusement nous ne pouvons encore modifier le pronostic fatal de cette affection, il n'en reste pas moins que des améliorations importantes et de longue durée ont pu être observées dans une grande partie des cas.

Nous allons envisager les diverses modalités thérapeutiques qui peuvent être utilisées, leurs effets, leur mode d'action et leurs résultats.

I. — LES DIVERSES MODALITES THERAPEUTIQUES

1) LA CHIRURGIE

La chirurgie, qui est souveraine dans le traitement de la tumeur primitive, a pu être conseillée dans le cas de métastases uniques ou considérées comme telles, fracture spontanée avec douleur et impotence marquées par exemple ; ALBRECHT a pu observer ainsi une survie de cinq ans et demi.

Mais à l'heure actuelle, devant de nombreuses catastrophes qui n'ont rien pour surprendre si l'on considère l'action d'un tel traumatisme sur un cancer en train d'essaimer, on n'accorde plus à la chirurgie qu'un rôle palliatif et de second plan dans le traitement de la douleur vertébrale : myélotomie, cordotomie (SICARD), radicotomie en sont les diverses modalités.

2) LA RADIOTHERAPIE

a) CURIETHÉRAPIE

Nous passerons rapidement sur la curiethérapie par appareils moulés disposés et dosés de façon à ne jamais atteindre la dose éry-

thème, les applications dorsales étant particulièrement délicates à cause des lésions possibles de décubitus. Elle a pu être utilisée avec succès mais semble réservée actuellement aux cas intransportables ou, selon PROUST, aux cas en imminence de fracture, la période de sécurité étant plus rapidement atteinte avec le radium en application continue qu'avec les rayons X à doses étalées.

b) ROENTGENTHÉRAPIE

Nous mentionnerons seulement la technique d'irradiation de COSTE, de Lyon, par rayons X à feu nu après ablation d'un volet cutané, qui ne semble plus utilisée, pour en arriver aux deux techniques, roentgenthérapie localisée et téléroentgenthérapie, dont les succès sont maintenant nombreux et incontestables.

En effet, si en 1923 BABINSKI, puis en 1925 SICARD, CONRAD enfin, purent faire état de résultats peu encourageants, Roy R. GILES, dès la même année, publiait l'observation suivante, alors extraordinaire :

• OBS. IX

Jeune femme de trente ans qui, deux ans après l'ablation d'un cancer du sein, avait présenté des métastases osseuses généralisées avec notamment disparition des ailes iliaques et de plusieurs vertèbres.

Un traitement radiothérapique entrepris sans aucune conviction et à très faibles doses, amène des résultats remarquables : recalcification, reprise de l'état général avec augmentation de poids de 17 kg ; la malade peut faire de longues marches, conduire sa voiture, en somme reprendre sa vie habituelle.

Depuis lors, les observations favorables se sont multipliées et la radiosensibilité des métastases osseuses du cancer du sein est une notion devenue commune et indiscutée.

La roentgenthérapie localisée est utilisée à la dose de 2.000 à 3.000 r par champ de 50 à 150 cm^2, à une distance moyenne de 50 cm, sous une tension de 200 kV et avec une filtration de 1/2 à 2 Cu, 2 Al.

La téléroentgenthérapie, imaginée en 1905 par DESSAUER et mise en pratique en 1925 par Werner TESCHENDORF dans les leucémies et la maladie de Vaquez, a été utilisée depuis dans le traitement des métastases osseuses de cancer du sein. Les principales caractéristiques en sont : distance anticathode-peau allant de 1,50 m au minimum à 3,50 m, rayonnement pénétrant (200 kV — 1 Cu), séance bi ou tri-hebdomadaires de 10 à 25 ou même 50 r pour les distances faibles.

II. — LES EFFETS DU TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE

On obtient dans les cas favorables :

1° Des résultats fonctionnels assez rapides et souvent importants sur les douleurs, l'impotence, la paraplégie.

2° Une reprise rapide de l'état général résultant de la disparition des troubles fonctionnels avec le retentissement qu'a cette disparition sur l'état moral de la malade, mais aussi d'une action propre, surtout explicable avec la téléroentgenthérapie.

3° Une amélioration des images radiologiques avec recalcification et consolidation osseuse. Les pertes de substance tendent à se réparer ; on assiste au rétrécissement, à la diminution ou même à la disparition des géodes, à la réapparition des travées et des contours estompés. On peut arriver à la *restitutio ad integrum* si la structure osseuse n'a pas été modifiée ; à certains endroits, il semble que dans les zones de décalcification a persisté une trame qui, au cours de la radiothérapie, a servi de conducteur à la recalcification. En cas de destruction plus avancée (écrasement vertébral par exemple), la déformation est définitive, mais l'os reprend son opacité, même parfois avec surcharge calcique. Enfin, dans les cas où l'os avait à peu près complètement disparu, on obtient une recalcification atypique avec remaniements importants et formations ostéoïdes rappelant d'assez loin l'aspect de l'os normal. Il ne s'agit là que d'un même processus, mais au niveau de tissus altérés à un degré différent.

4° Enfin, les délais de consolidation des fractures tendent à se normaliser et l'on voit même des cals hypertrophiques et exubérants.

Il n'y a pas toujours parallélisme entre l'amélioration radiologique et l'amélioration fonctionnelle : ainsi, dans les métastases ostéo-condensantes, on peut observer d'assez bons résultats fonctionnels alors que l'image radiologique est rarement modifiée (cependant éclaircissement progressif de l'image d'une vertèbre d'ivoire coïncidant avec une amélioration fonctionnelle dans un cas de P. Ponthus).

III. — MODE D'ACTION DES RAYONS X

1) ROENTGENTHERAPIE LOCALISEE

Le mode d'action dans ces métastases de la roentgenthérapie localisée est assez complexe. On peut attribuer au rayonnement X :

a) Une action directe sur les cellules cancéreuses

Il est possible qu'au niveau de l'os les conditions circulatoires et la présence de corps à poids atomique relativement élevé (Ca, P) jouant le rôle de radiateurs, accroissent l'action cytocaustique du rayonnement, sans léser l'os puisque la recalcification montre que la vitalité osseuse n'a nullement été atteinte.

b) Une action sur le tissu osseux

Classiquement, les fortes doses empêchent l'ostéogénèse, les faibles doses la favorisent.

c) Une action sur la douleur

Soit directement sur les filets nerveux, soit indirectement par libération des nerfs enserrés dans la masse tumorale (Béclère, Borak, Ledoux-Lebard) ou par résorption des processus inflammatoires et œdémateux péri-tumoraux. D'ailleurs, cette vaso-dilatation, dont la durée est proportionnelle à la dose administrée, pourrait faciliter les essaimages, d'où le principe des doses modérées (Joly).

d) Une action générale de recalcification

Mais le rayonnement X, même en roentgenthérapie localisée, a certainement une action générale de recalcification que l'on doit d'ailleurs favoriser par un traitement adjuvant au calcium - vitamine D2.

Carnot signale en effet dans un cas la disparition complète de certaines lésions à distance des régions irradiées. Lamarque et Bétoulière ont noté dans un de leurs cas, après irradiation de la colonne lombaire, la disparition des géodes pelviennes (qui ont pu à la rigueur être atteintes par une petite dose de rayonnement diffusé) et surtout une importance recalcification des lésions du crâne. Et il semble que l'on puisse dire avec Daniel :

> « Les calcifications massives au niveau du foyer irradié, les calcifications à grande distance de ce foyer paraissent imputables à l'ionisation du calcium sanguin dont une très faible partie seulement se trouve habituellement à l'état ionisé. »

Toujours est-il que la radiothérapie provoque constamment un abaissement du taux du calcium sanguin (J. Loeper); notre malade, qui présente une calcémie à 88 mg/l en cours de traitement, en est un exemple.

2) TELEROENTGENTHERAPIE

En téléroentgenthérapie, cette action recalcifiante générale est plus compréhensible quoique plus complexe.

Elle est comparée par L. MALLET à l'action des rayons ultraviolets sur le métabolisme du calcium et les stérols de la peau.

On peut encore attribuer à cette méthode une action par l'intermédiaire des glandes endocrines (hypophyse, parathyroïdes, surrénales) ou du sympathique (analogie avec l'action sur l'arthrite chronique de la hanche), enfin par stimulation hématopoïétique et par castration ovarienne (sur laquelle nous reviendrons).

IV. — RESULTATS DE LA RADIOTHERAPIE

1) SUIVANT LA FORME HISTOLOGIQUE

Bien que REGAUD ait noté que certaines variétés de cancer du sein, notamment les épithéliomas du type sécrétant, donnaient des métastases peu radiosensibles, il semble qu'on ne puisse tirer de l'étude histologique de la tumeur aucune indication précise sur l'action probable des rayons X (Helge B. WOLFF).

2) SUIVANT LA FORME RADIOLOGIQUE

Différents auteurs ont étudié la radiosensibilité de ces métastases suivant leur aspect radiologique, mais leurs conclusions sont assez différentes : nous avons vu que L. MALLET et D. LEFEBVRE considèrent comme sensibles les formes généralisées et multifocales comme résistantes les formes paucifocales.

PONTHUS, dans la thèse de BOUVIER, donne comme sensibles les formes paucifocales condensantes et les formes multifocales ostéolytiques ou mixtes, et comme résistantes les formes multifocales condensantes et les formes diffuses.

3) SUIVANT LE TRAITEMENT

a) ROENTGENTHÉRAPIE LOCALISÉE

Nous avons décrit les améliorations parfois spectaculaires données par la roentgenthérapie localisée ; elles le sont en général avec des doses modérées, et les formes résistantes à ces doses ne donnent guère de meilleurs résultats avec des techniques d'irradiation plus

massive. Lee et Pack admettent 2.000 r comme dose cancéricide pour ces métastases. Il semble donc que ce n'est qu'exceptionnellement qu'on devra avoir recours à des artifices de désensibilisation cutanée : pommades adrénalinées, réfrigération ou compresses.

Nous ne manquerons pas de citer à ce propos le point probablement le plus curieux de notre observation : en effet, c'est après un traitement radiothérapique interrompu au bout de trois séances (750 r en tout sur deux champs) que la première métastase osseuse que fit notre malade, au niveau de la tête humérale gauche, régressa remarquablement tant du point de vue radiologie que fonctionnel, au point que l'on en vint à douter de la nature métastatique de cette lésion ; l'évolution ultérieure enleva malheureusement tout doute à ce sujet. Il semble donc bien que l'on soit en présence d'une radiosensibilité extrême, analogue à celle que signalait Roy R. Giles (voir *obs. IX*).

On ne peut d'autre part espérer de guérison ; très rarement, on assistera à une nouvelle poussée métastatique dans les régions déjà irradiées avec succès ; mais il s'en fera dans d'autres régions, métastases qu'on poursuivra par des séries de radiothérapie localisée « à la demande » ou, si leur extension exige plus de trois ou quatre champs, par la téléroentgenthérapie.

b) Téléroentgenthérapie

Mais les résultats de la téléroentgenthérapie sont beaucoup plus discutés : si Lucien Mallet a pu, en 1936, publier une série de 200 cas satisfaisants, si Poulain a pu noter une amélioration considérable après échec de la radiothérapie localisée (voir *obs. VI*), Ponthus a enregistré sur 14 cas, 3 succès seulement et 11 échecs non modifiés ensuite par la reprise du traitement. Si, sur 30 cas, Ducuing a constaté souvent une diminution des douleurs et une amélioration de l'état général durant un certain temps, il a dû enregistrer, dans tous les cas, une aggravation radiologique en cours de traitement ou dans les mois qui suivirent.

S'il est vrai que ces divergences peuvent être imputées à des différences de technique compréhensibles dans une thérapeutique qui en est encore à ses premières armes, il n'en reste pas moins que la téléroentgenthérapie présente des dangers dont le plus grave réside dans des altérations sanguines (anémie, leucopénie, thrombopénie) nécessitant une surveillance très stricte et entraînant parfois la mort en quelques semaines ; de plus, les nouvelles séries sont en général moins bien tolérées et provoquent plus vite l'anémie, comme si le tissu sanguin était sensibilisé (Trémolières et Mallet).

Nous citerons enfin l'opinion, peut-être trop définitive et sévère, de M. Joly :

« La téléroentgenthérapie n'est qu'une technique d'exception d'un emploi très délicat ; elle est à la radiothérapie ce que la morphine est à la médecine : un pis-aller. »

V. — LA STERILISATION OVARIENNE

Notre exposé serait incomplet si nous ne parlions pas de la stérilisation ovarienne.

A plusieurs reprises, nous avons été amenés dans cette étude à mentionner les rapports existant entre le cancer du sein et ses métastases osseuses, et les facteurs endocriniens.

Pratiquement, si la testostérone a paru avoir peu d'action, la stérilisation radiothérapique peut à elle seule faire régresser et même disparaître les métastases osseuses, et l'on observe tout au moins une diminution des douleurs et une amélioration de l'état général ; dès 1929 d'ailleurs, Sluys en signalait une belle observation. Dans un article récent enfin, Sicard souligne les bienfaits analogues et même supérieurs de la castration chirurgicale : sur 11 cas, 11 succès avec sédation plus rapide des douleurs, mais sans amélioration radiologique ; et, fait plus curieux, amélioration chez la femme ménopausée et même chez une femme stérilisée auparavant par les rayons X sans succès, ce qui ouvre d'ailleurs des horizons nouveaux sur la physiologie de l'ovaire.

L'AVENIR DE CES MALADES

Si l'on ne peut encore espérer une guérison définitive de ces malades, les résultats sont déjà un progrès.

Pour Helge B. Wulff, sur 116 cas :

— la moitié n'a pas de réactions nettes à la radiothérapie ;

— dans un peu plus du quart des cas, les rayons X amènent une amélioration sensible avec soulagement des souffrances et augmentation de la capacité de travail ;

— dans un peu moins du quart des cas, ils ont entraîné une amélioration très marquée avec retour complet de la mobilité et de la capacité de travail, se maintenant dans certains cas après quatre ou cinq ans.

La durée moyenne de la survie a été, respectivement pour ces trois catégories, de six mois, un an et trois ans.

La mort est entraînée par une généralisation touchant des organes vitaux, poumon par exemple, ou par cachexie cancéreuse.

CONCLUSIONS

Après avoir présenté une observation de métastases osseuses multiples et radiosensibles de cancer du sein, nous l'avons comparée à celles que nous avons relevées dans la littérature et, à la lumière des travaux de nos prédécesseurs, nous avons montré que :

1°Les métastases osseuses s'observent dans environ un tiers des cas de cancer du sein, quelles qu'aient été les modalités thérapeutiques appliquées à la tumeur primitive.

2° Elles soulèvent de nombreux problèmes intéressants relatifs aux facteurs d'apparition des métastases, à leurs rapports avec les hormones, à leur propagation et au mode d'action du traitement radiothérapique.

3° Deux conclusions pratiques se dégagent de cette étude :

— le devoir, chez toute opérée du sein se plaignant d'algies diverses, de soupçonner la métastase osseuse et de la vérifier radiologiquement ; et, chez toute femme présentant des images radiologiques suspectes, de rechercher un cancer du sein latent ;

— le devoir de ne pas abandonner ces malades à la morphine, mais d'entreprendre un traitement radiothérapique qui, dans de nombreux cas, les fera bénéficier d'un sursis appréciable à l'issue fatale de cette maladie.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LOEPER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
CABANNES

BIBLIOGRAPHIE

Bacaloglu (C.), Raileanu (C.), Vasilesco (N.). — Généralisation exclusivement osseuse d'un cancer primitif du sein. (*Gaz. Méd. de France*, juin 1934, pp. 491-494.)

Bastouil (M.). — Contribution à l'étude des tumeurs métastatiques des os au cours des cancers du sein. (*Thèse*, Bordeaux, 1929.)

Bérard (E.), Martin (J.F.) et Pontus (P.). — Sur la nature de l'ostéose cancéreuse diffuse et le rôle des parathyroïdes dans sa constitution. (*Bull. Ass. Franç. Et. du Cancer*, février 1936.)

Bernard (Etienne), Boyer, Porge et Gauthier-Villars (Mlle). — Métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 avril 1935, n° 12.)

Berthon-Roujeau (Jacqueline). — Techniques et résultats actuels du traitement des épithéliomas du sein. (*Thèse*, Paris, 1945.)

Bétoulières. — La téléroentgenthérapie dans le traitement des métastases squelettiques diffuses du cancer du sein. (*Journal de Radiologie*, 1944, t. 26, n° 9-10, p. 291.)

Borak. — Roentgentherapie der Knochentumoren. (*Strahlentherapie*, 1929, Bd. 33, pp. 435-455.)

Bouvier (A.C.). — Considérations sur les métastases osseuses des épithéliomas et leur traitement roentgenthérapique. (*Thèse*, Lyon, 1942-1943.)

Boyd (William). — Tissu resistance in malignant tumours. (*Surgery Gynecology and Obstetrics*, avril 1921, pp. 306-310.)

Boyer (J.L.). — Ostéose cancéreuse diffuse et réactions parathyroïdiennes. (*Thèse*, Paris, 1937, n° 886.)

Castay (F.). — Au sujet d'un cas d'ostéose cancéreuse métastatique diffuse, suite d'un cancer du sein. (*Bull. et Mém. de la Soc. d'Electr. Rad. Méd. de France*, juillet 1939, pp. 487-489.)

Chamberlain (D.). — Disparition spontanée du cancer. (*Brit. Med. Journ.*, 5 mars 1938, pp. 508-509.)

Charbonnel et Masse. — Métastases osseuses généralisées d'un cancer épithélial. (*Arch. Méd.*, mars 1929, n° 545, p. 113.)

Chavany (J.A.) et Thiébaut (F.). — A propos des cancers métastatiques ; le décalage des signes radiologiques et leur rapidité d'installation. (*Presse Médicale*, 19 mars 1938, pp. 442-443.)

Coste. — Le cancer vertébral. (*Thèse*, Paris, 1925.)

Dariaux et Truchot. — Epithéliomatose diffuse du système osseux chez une femme atteinte de cancer du sein. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Radiol. Méd. de France*, mai 1921.)

Decoulx (P.) et Patoir (G.). — Généralisation osseuse d'un cancer du sein. (*Echo Méd. du Nord*, 3 octobre 1937, n° 40.)

Delarue (J.). — Le problème biologique du cancer. (Paris, Masson éd., 1947.)

Delbet (P.) et Mendaro. — Les cancers du sein. (Paris, Masson éd., 1927.)

Ducuing. — Précis de cancérologie. (Paris, Masson éd., 1932.)

— Les grands syndromes douloureux d'envahissement osseux dans le cancer du sein. (*Bull. Ass. Fr. Et. du Cancer*, février 1940.)

Garnier et Cathala. — Cancer généralisé du squelette secondaire à un cancer du sein. (*Bull. Ass. Fr. Et. du Cancer*, 19 avril 1926, p. 157.)

Hartmann. — Des récidives et des métastases tardives dans le cancer du sein. (*Presse Médicale*, 24 novembre 1945, n° 47, p. 643.)

Helge (B. Wulff). — Développement et traitement des métastases osseuses du cancer du sein. (*Acta Chirurgica Scandinavica*, avril 1944, pp. 499-520.)

Huguenin (René), Roujeau (Jean) et Roujeau (Jacqueline). — Aspect clinique des métastases rachidiennes du cancer du sein. (*Revue Médicale Franç.*, juillet 1944, pp. 99-102.)

Joly (Marcel). — A propos du traitement radiothérapique des métastases osseuses du cancer du sein. (*La Clinique*, juin 1945, pp. 223-225.)

Klemperer (Paul). — Hyperplasie parathyroïdienne et destruction osseuse dans un cas de carcinomatose généralisée. (*Surgery, Gyn. and Obst.*, 1923.)

Laborde (Simone), Jouveau (H.), Dubreuil et Roques (Alice). — Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un épithélioma du sein ; discussion. (*Bull. Ass. Fr. pour l'Et. du Cancer*, 21 décembre 1925, pp. 485-493.)

Lamarque (P.), Bétoulières (P.) et Guibert. — Evolution des images radiologiques au cours du traitement radiothérapique des métastases osseuses des épithéliomas du sein. (*Bull. et Mém. de la Soc. d'Electr. Rad. Méd. de Fr.*, février 1939, p. 107.)

Lance (Marcel). — L'ostéose cancéreuse diffuse. (*Gazette des Hôp.*, 21 mai 1938, pp. 670-676.)

Le Fur (René). — Un cas d'épithélioma des os du pied et de la jambe secondaire à un cancer du sein opéré depuis trois ans et non récidivé. (*Bull. et Mém. de la Soc. des Chir. de Paris*, 7 mars 1930, pp. 194-209.)

Lehmann (P.). — La désensibilisation de la peau et les doses massives dans le traitement radiothérapique des métastases osseuses du cancer du sein. (*Presse Médicale*, 3 novembre 1945, n° 44, p. 598.)

LEROUX (Roger) et PERROT (Maurice). — Classification pronostique des cancers du sein. (*Bull. Ass. Fr. pour l'Et. du Cancer*, 18 janvier 1932, pp. 37-73.)

— Etude anatomo-clinique des cancers du sein. Valeur pronostique respective de différents facteurs cliniques et des différents tests histologiques. (*Bull. Ass. Fr. pour l'Et. du Cancer*, 23 mai 1932, pp. 309-332.)

LOEPER (Jacques). — Les sécrétions internes du cancer du sein. (*Thèse*, Paris, 1943, n° 189.)

LOEPER (Jacques) et LOEPER (Jacqueline). — Le métabolisme du calcium au cours des cancers du sein et de la prostate avec métastases osseuses. (*Progrès Méd.*, 24 février 1946, pp. 70-74.)

LOEPER (Maurice) et LESOURD (M.). — Les métastases ostéolytiques du cancer du sein. (*Progrès Méd.*, 24 février 1946, pp. 67-69.)

MACH (René S.) et KLAGES (F.). — Les anémies cancéreuses myélogènes. (*Presse Méd.*, 18 juin 1930, p. 831.)

MALLET (Lucien) et LEFEBVRE (Jacques). — Les recalcifications des ostéoses métastatiques des cancers du sein par la téléroentgenthérapie. Leurs variétés et leur évolution suivant la forme des métastases. Intérêt de la planigraphie. (*Bull. et Mém. de la Soc. d'Electr. Rad. Méd. de Fr.*, mai 1939, pp. 335-340.)

MOCQUOT, HERRENSCHMITT et WORMS (Robert). — Métastases diffuses du squelette chez les malades atteints de cancer du sein. (*Bull. Ass. Fr. Et. du Cancer*, novembre 1933.)

NOVE-JOSSERAND et TAVERNIER. — Tumeurs malignes des os. (Paris, Doin éd., 1927.)

PALIOS (C.). — Epithélioma du sein et lésions osseuses multiples. (*Revue de Chirurgie*, septembre 1931.)

PERROT (R.M.). — Les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéo-médullaires et leurs manifestations hématologiques. (*Thèse*, Paris, 1938, n° 627.)

PETRESCO (Mircea) et UBRY (Pierre). — Généralisation osseuse d'un épithélioma mammaire. (*Ann. d'Anat. Path.*, 2 juillet 1931, pp. 777-782.)

PONTHUS (P.), NAUDIN (E.) et BOUVIER (A.C.). — Traitement roentgenthérapique des métastases osseuses des épithéliomas du sein. (*Lyon Méd.*, 8 août 1943, pp. 131-138.)

PONTHUS (P.) et VACHON (R.). — Disparition sous l'influence de la radiothérapie d'un aspect en « vertèbre d'ivoire » d'origine néoplasique. (*Journ. Rad. et Electr.*, 1942-1943, t. 25, n° 11, p. 216.)

PROUST. — Le traitement radiothérapique des métastases osseuses du cancer du sein. (*Strasbourg Méd.*, 5 septembre 1929, pp. 7 et 77.)

RITIVO et PATERSON. — Régression des métastases osseuses du cancer du sein après stérilisation ovarienne. (*American Journal of Roentgenology and Radiumtherapy*, février 1944 ; in : *Gyn. et Obst.*, 1946, t. 45, n° 3, p. 255.)

ROY (R. Giles). — Skeletal metastasis from primary carcinom of the breast. (*Amer. Journ. of Roent. and Radium.*, novembre 1925, p. 442.)

SABRAZES (J.), JANNENEY (G.) et MATHEY-CORNAT (R.). — Les tumeurs des os. (Paris, Masson éd., 1932.)

SICARD (André). — Les effets de la castration sur les métastases du cancer du sein. (*Presse Médicale*, 3 mai 1947, pp. 294-295.)

SLUYS. — Le traitement du cancer du sein et de ses métastases osseuses. (*Bruxelles Médical*, 3 mars 1929, p. 516.)

SOICARD, ROLLAND, QUIERANGAL DES ESSARTS. — Carcinomatose osseuse généralisée consécutive à un cancer du sein. (*Ann. Path.*, mai 1932, n° 9, pp. 552-558.)

THÉVENIN (M.). — Contribution à l'étude de la généralisation osseuse du cancer du sein. (*Thèse*, Montpellier, 1934-1935.)

TRÉMOLIÈRES (F.), MALLET (L.) et CARREZ (J.). — Néoplasies osseuses secondaires multiples consécutives à un cancer du sein. Amélioration fonctionnelle considérable par téléroentgenthérapie. (*Presse Médicale*, 13 octobre 1937, n° 82, pp. 1435-1436.)

TRIPIER. — Du cancer de la colonne vertébrale et de ses rapports avec la paraplégie douloureuse. (*Thèse*, Paris, 1866.)

WELTI (Henri), HUGUENIN (René) et PLACA (Alexandre). — Aspect radiologique d'ostéite kystique du bassin avec hypercalcémie et lésions d'hyperplasie parathyroïdienne par métastases d'épithélioma. (*Bull. Ass. Fr. pour l'Et. du Cancer*, 18 mars 1935, pp. 165-172.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^